

DER EINFLUSS VON STRONTIUM
AUF DIE CALCIUM-RESORPTION
IM JEJUNUM DES MENSCHEN UND DER RATTE

Kerstin Heucher

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der I. Medizinischen Klinik
der Johannes Gutenberg-Universität

DER EINFLUSS VON STRONTIUM
AUF DIE CALCIUM-RESORPTION
IM JEJUNUM DES MENSCHEN UND DER RATTE

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,

den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

Kerstin Heucher
aus Göteborg

Mainz 1973

Dekan: Professor Dr. K. H. Bäßler
Referent: Professor Dr. K. Ewe
Korreferent: Professor Dr. H. P. Wolff
Tag der mündl. Prüfung: 15. Februar 1973

Gesamtherstellung:



DITTERS BÜRODIENST

6501 HEIDESHEIM/RHEIN · AM KAPELLCHEN 1
TELEFON 06132/5711



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Einleitung	1
2. Material und Methode	2
2.1. Calcium-Resorption im menschlichen Dünndarm	2
2.1.1. Versuchspersonen	3
2.2. Calcium-Resorption im Dünndarm der Ratte	4
2.3. Methodik	4
2.3.1. Sondenversuch beim Menschen	4
2.3.2. Abgebundene Schlinge der Ratte in vivo	6
2.4. Versuchslösungen	7
2.5. Messungen	8
2.6. Berechnungen	8
2.6.1. Sondenversuch beim Menschen	8
2.6.2. Abgebundene Schlinge der Ratte in vivo	9
2.7. Ergebnisse	9
2.7.1. Sondenversuch beim Menschen	9
2.7.2. Abgebundene Schlinge der Ratte in vivo	12
3. Diskussion	13
4. Zusammenfassung	15
Literaturverzeichnis	16

1. EINLEITUNG

Der Calcium-Metabolismus und die intestinale Calcium-Resorption haben in den ersten drei Jahrzehnten unseres Jahrhunderts ein besonderes Interesse gefunden. Der Anstoß wurde gegeben durch die Entdeckung des Vitamin D und der ätiologischen Zusammenhänge einiger Krankheitsbilder, wie der der Osteoporose und der Osteomalazie, mit einer gestörten Calcium-Homöostase (19).

Seit dieser Zeit wurden zahlreiche Einzelheiten des Calcium- und Vitamin D-Transportes und -Metabolismus erarbeitet, aber erst in den letzten Jahren haben neue Befunde und Ideen zu einer lebhaften Aktivität in der Erforschung der Physiologie und Pathogenese des Vitamin D- und Calcium-Stoffwechsels geführt.

So wurde der im Stoffwechsel des Vitamin D direkt wirksame Metabolit, das 25-Hydroxycholecalciferol, beschrieben (2). Neueste Untersuchungen machen es wahrscheinlich, daß diese Substanz in der Niere als Vorstufe bei der Bildung des 1,25-Dihydroxycholecalciferol dient, welches spezifisch die Calcium-Resorption im Dünndarm fördern soll (18). Ferner wurde das sogenannte Calcium-bindende Protein (CaBP) in der Darmschleimhaut isoliert. Dieses besitzt eine hohe Avidität zu Calcium und spielt ebenfalls eine, allerdings noch nicht klar definierte, Rolle bei der intestinalen Resorption (23, 26).

Weitere Untersuchungen zielten vor allem darauf ab, einen Einblick in den Mechanismus der Calcium-Resorption im Darm zu gewinnen. Bereits 1959 wurde von Schachter und Rosen im Tierversuch ein sogenannter aktiver Transport für die Calcium-Resorption beschrieben (22), der in späteren Arbeiten für verschiedene Spezies bestätigt werden konnte (5, 9, 14, 17).

Beim Menschen beruhen die Erkenntnisse über die intestinale Calcium-Resorption fast ausschließlich auf Bilanz-Untersuchungen. (Vgl. Übersichten bei 10, 24!) Nähere Aufschlüsse über die Resorptionskinetik sowie über die Art und den Ort von Störungen der Calcium-Resorption sind mit dieser Methodik aber nicht zu erfassen, da ja nur die exogen aufgenommene Calcium-Menge sowie die Calcium-Ausscheidung berücksichtigt werden können und keine Aussagen über viele, die Resorption beeinflussende Variablen, möglich sind, wie z.B. die Menge des endogen sezernierten Calciums, die Veränderungen im pH-Wert oder die Passagegeschwindigkeit, mit der das Calcium durch die Mucosa-Zelle hindurchgeschleust wird. Auch die Frage des aktiven Calcium-Transportes läßt sich mit den Bilanzstudien nicht beantworten.

Um einen Einblick in die Kinetik der Calcium-Resorption gewinnen zu können, wurde von Ewe 1968 eine Spezialsonde entwickelt, die es ermöglicht, die Calcium-Resorption beim Menschen in einem abgeschlossenen Darmsegment von bekannter Länge aus einer bestimmten Calcium-Lösung über einen gewissen Zeitraum, praktisch ohne Vermischungen durch Verdauungssäfte, direkt zu messen (7).

Mit dieser Sonde konnte eine Calcium-Resorption gemessen werden, die gegen ein Konzentrationsgefälle zum Blut und unabhängig von der Richtung des Nettowasserstromes erfolgte, Befunde, welche für einen aktiven Transport sprechen (7). Allerdings kam es nicht zu einer Sättigung der Resorptionskapazität bei höherem Calcium-Angebot, wie es bei einem aktiven Transport zu fordern wäre, was auf eine zusätzliche, passive Transportkomponente (Diffusion) bei höherer Calcium-Konzentration hindeutet (7).

Um die Frage des aktiven Transportes genauer zu klären, wurde ein weiteres Charakteristikum eines "carrier"-abhängigen Transportes auf seine Gültigkeit untersucht: es sollte festgestellt werden, ob ein dem Calcium chemisch nahestehendes Element in der Lage ist, die Calcium-Resorption zu behindern, indem es den gleichen "carrier"-Mechanismus in Anspruch nimmt, d.h. ob eine sogenannte kompetitive Hemmung der Calcium-Resorption im Dünndarm durch chemisch verwandte Substanzen besteht.

Es wird in der folgenden Arbeit gezeigt werden, daß Strontium in einer Konzentration von 40 mval/l die Calcium-Resorption beim Menschen signifikant hemmte. Bei der Ratte konnte eine Abnahme der Calcium-Resorption bei steigendem Strontium-Angebot (20-40-100 mval/l) festgestellt werden.

2. MATERIAL UND METHODE

2.1. CALCIUM-RESORPTION IM MENSCHLICHEN DÜNNDARM

Es wurden insgesamt 24 Versuche durchgeführt, wovon 21 verwertbar waren. Die restlichen drei scheiterten an technischen Mängeln während der Ausführung.

In zwei Versuchsreihen wurden die Strontium-Konzentrationen 20 mval/l und 40 mval/l getestet.

2.1.1. Versuchspersonen

Die Versuchspersonen, die, mit einer Ausnahme (Nr. 12), einen normalen Calcium-Haushalt aufwiesen, litten an verschiedenen Erkrankungen (s. Tab. 1!). Die Gewinnung

von Galle oder Magensaft, die bei dem Versuch möglich ist, war bei den meisten Fällen eine Teilindikation, die Untersuchung durchzuführen. Die restlichen Patienten waren über die Art der Untersuchung unterrichtet.

Tab. 1

Versuchs- person	Alter	Ge- schlecht	Klin. Diagnose	Ca i. S. (mval/l)	alk. Ph. (mU)
1. J.L.	62	m	Lungenkarzinom	4,4	24
2. A.M.	51	w	Unklare Oberbauch- beschwerden	4,7	27
3. J.S.	38	m	Pleurodynie	4,8	40
4. T.U.	22	m	PCP	4,6	25
5. J.D.	54	w	Cholecystitis	4,7	41
6. J.V.	34	m	Ulcus ventr.	4,6	44
7. G.B.	17	m	M.Hodgkin	4,8	49
8. L.R.	59	m	Pericarditis	4,9	37
9. F.L.	70	m	Cholecystitis	4,8	35
10. I.B.	50	w	Virusmyocarditis	4,6	26
11. O.K.	57	m	Lebercirrhose	4,4	62
12. A.W.	41	w	Tetanie	3,4	178
13. R.H.	25	m	Alimentäre Fettsucht	5,2	39
14. J.H.	60	w	Unklare Oberbauch- beschwerden	4,8	39
15. W.Z.	63	m	Hypertonie	4,4	26
16. L.K.	52	w	Harnwegsinfekt	5,2	34
17. H.B.	35	m	Salmonellose	5,0	25
18. A.L.	61	w	Fettleber mit Hepatitis	4,9	69
19. K.M.	33	w	Lungenembolie	4,8	34
20. E.S.	48	m	Bronchial-Karzinom	4,3	31
21. W.U.	49	m	Lebercirrhose	4,8	68

2.2. CALCIUM-RESORPTION IM DÜNNDARM DER RATTE

Die verwendeten Ratten gehörten dem Sprague-Dawley-Stamm an und hatten ein durchschnittliches Gewicht von etwa 200 g. Es wurden fünf Versuchsreihen mit Testlösungen jeweils verschiedener Konzentration durchgeführt. Pro Versuchsreihe wurden fünf Ratten verwendet. Ein Tier starb während der einleitenden Narkose, weshalb in einer Versuchsreihe nur vier Ergebnisse vorliegen.

2.3. METHODIK

2.3.1. Sondenversuch beim Menschen

Es wurde die Spezialsonde für intestinale Resorptionsuntersuchungen von Ewe verwendet. Hierbei handelt es sich um eine fünflumige Sonde von 1,60 m Länge und 0,6 cm Durchmesser, mit der es möglich ist, einen 30 cm langen Darmabschnitt mittels zwei getrennt aufblasbarer Ballons abzuschließen. Außer den beiden Luftsonden zum Aufblasen der Ballons weist die Spezialsonde noch eine "Sonde für Testlösung", eine "Absaugsonde" und eine quecksilbergefüllte Leitsonde auf. (S. Abb. 11)

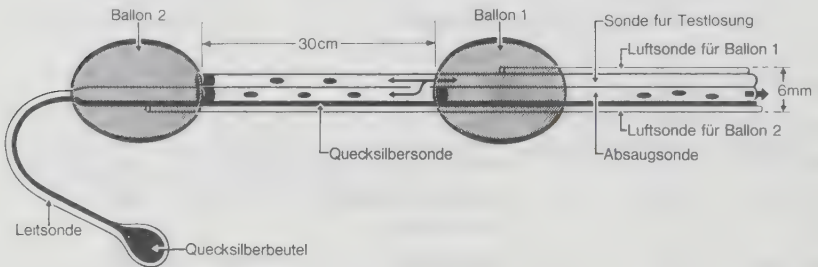


Abb. 1

Die Abschließung des Darmsegments mit Hilfe der Ballons hat zur Folge, daß die Testflüssigkeit für die Dauer des Versuchs mit der Darmwand in Berührung steht. Diese Versuchsbedingung ist besonders günstig im Hinblick auf die relativ langsam verlaufende Calcium-Resorption.

Die Sonde wurde dem nüchternen Patienten unter Röntgenkontrolle so weit eingeführt, daß der obere Ballon in Höhe des Treitz'schen Ligamentes zu liegen kam. Nachdem der obere Ballon mit ca. 40 ml Luft aufgeblasen war, wurde der Darm zweimal mit etwa 50 ml calciumhaltiger Testlösung durchspült. Wenn die abgelassene Spülflüssigkeit

klar und frei von galligen Beimengungen war, wurde der untere Ballon aufgeblasen, und 100 ml der gleichen Testlösung wurden in die Sonde eingefüllt. Diese wurde abgeklemmt, und nach 30 Min. wurde die Flüssigkeit wieder aufgefangen. Das Volumen wurde gemessen, und unter Berücksichtigung der Wasserverschiebung im Darm wurde die Calcium-Konzentration mit der der Ausgangslösung verglichen.

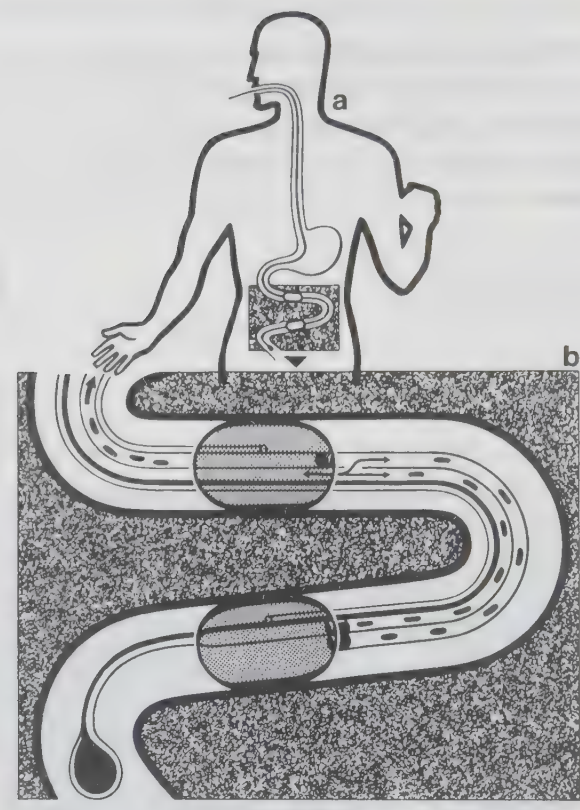
Der ganze Vorgang wiederholte sich mit einer nun strontiumhaltigen Testlösung.

Abb. 2:

Röntgenbild von
der Sonde in situ



Abb. 3:
Sonde in situ



2.3.2. Abgebundene Schlinge der Ratte in vivo

Die Tierversuche wurden nach dem Modell der abgebundenen Schlinge in vivo ausgeführt. Mit dieser Methode können am ehesten solche Bedingungen geschaffen werden, die denen der Sondenversuche beim Menschen entsprechen. Bei beiden Versuchsanordnungen können die Resorptionsvorgänge in einem abgeschlossenen Darmsegment beobachtet werden.

Versuchsanordnung:

Die Ratten wurden mit Äther anästhesiert. Das bewußtlose Tier wurde dann auf eine kleine Operationsplatte auf den Rücken gelegt, die Beine wurden gespreizt und mit feinen Riemen fixiert. Mit dem Skalpell und anschließend mit der Schere wurde durch einen

etwa 5 cm langen Schnitt in der Medianlinie des Abdomen geöffnet. Der Dünndarm wurde aufgesucht und an der flexura duodenojejunalis abgebunden. Von dieser Stelle an wurde eine 12 - 15 cm lange Darmschlinge gemessen und am unteren Ende wieder abgebunden. In den so abgebundenen Darmabschnitt wurden 2 ml der jeweiligen Versuchslösung injiziert. Danach wurde die Operationswunde mit Klammern geschlossen, und das Tier kam für eine Stunde in seinen Käfig zurück. Danach erfolgte, wiederum in Äthernarkose, eine erneute Öffnung der Wunde, wobei nun der abgebundene Darmabschnitt abgetrennt und herauspräpariert wurde. Anschließend wurde das Tier durch Abtrennen der aorta abdominalis getötet. Das Restvolumen wurde durch Wiegen der gefüllten und entleerten Darmschlinge bestimmt und die aufgefangene Flüssigkeit auf den Gehalt von Ca, ^{45}Ca und PÄG untersucht.

2.4. VERSUCHSLÖSUNGEN

Sechs Lösungen mit folgenden Konzentrationen wurden hergestellt:

1. 2 mval/l Ca
2. 2,5 mval/l Ca
3. 2 mval/l Ca + 20 mval/l Sr
4. 2,5 mval/l Ca + 20 mval/l Sr
5. 2,5 mval/l Ca + 40 mval/l Sr
6. 2 mval/l Ca + 100 mval/l Sr

Die Grundlage der Lösungen war physiologische NaCl-Lösung. Das Calcium wurde in Form von $\text{CaCl}_2 + 2\text{H}_2\text{O}$ (Merck) beigegeben. Pro 1000 ml wurden jeweils 5 g PÄG (Polyäthylenglykol, 4000 Serva) und 5 ml ^{45}Ca als CaCl_2 in wässriger Lösung (Radiochemical Centre, Amersham, England) hinzugegeben.

Die Wahl der niedrigen Calcium-Konzentrationen von 2 und 2,5 mval/l erklärt sich daraus, daß bei diesen Konzentrationen, die unterhalb der des Blutplasmas liegen, ein aktiver Transport als Resorptionsmechanismus wahrscheinlich ist.

Als Darreichungsform wurde das Calciumchlorid gewählt. Da Calcium vorwiegend in ionisierter Form resorbiert wird (21), war eine Substanz von hoher Löslichkeit zu fordern (1).

Der Zusatz von markiertem Calcium macht es möglich, die unidirektionale Calcium-Resorption zu ermitteln, da bei der Verteilung des ^{45}Ca im Gesamtkörperpool die even-

tuell in das Darmlumen zurücksezernierende Menge so gering ist, daß sie nicht berücksichtigt werden muß (8). Dagegen stellt der Schwund von nicht markiertem Calcium nur eine Nettoresorption dar, in welchem Wert die endogene Sekretion von Calcium enthalten ist.

Bei den Versuchen von Ewe hat es sich gezeigt, daß das absolute Abschließen des Darmsegmentes durch die Ballons nicht gelingt. Es fand eine durchschnittliche Rückgewinnung von 74,34 ($s = \pm 26,60$) % des eingesetzten Volumens statt. Aus diesem Grund wurde das PÄG als nichtresorbierbare Leitsubstanz der Testlösung zugegeben, damit es möglich sein sollte, die Nettowasserverschiebung im Darmlumen zu bestimmen (8).

2.5. MESSUNGEN

Das Calcium wurde mit einem Flammenphotometer (Eppendorf) gemessen. Die Standardabweichung des Einzelwertes betrug $s = \pm 0,15$ % bei $n=20$.

Das PÄG wurde turbidimetrisch nach der Methode von Hydén (15) bestimmt. Als Standardabweichung des Einzelwertes wurde $s = \pm 1,7$ % bei $n=20$ errechnet.

Die Bestimmung der Radioaktivität von ^{45}Ca erfolgte in einem Flüssigkeitsszintillationszähler Tricarb von der Firma Packard (Typ 3380). Hierbei wurde 1 ml von der Testlösung in 10 ml Bray'sche Lösung (Naphtalin 60,0, 2,5-Diphenyloxazol 4,0, 1,4-bis-2-(4-Methyl-5-phenyloxazolyl) -Benzol 0,2, Methanol 100,0 ml, Äthylenglykol 20,0, p-Dioxan ad 1000,0) gegeben. Als Standardabweichung ergab sich $s = \pm 1,6$ %.

2.6. BERECHNUNGEN

2.6.1. Sondenversuch beim Menschen

1. Die Abnahme der Calcium-Menge der Testlösung soll errechnet und in % des Ausgangswertes ausgedrückt werden:

$$\% \text{Resorption Ca} / 30 \text{ Min} = 100 - 100 \left(\frac{\text{Ca}_t}{\text{Ca}_o} \times \frac{\text{PÄG}_o}{\text{PÄG}_t} \right)$$

o = Versuchsanfang

t = Versuchsende

2. Die Abnahme der Calcium-Resorption durch die Anwesenheit von Strontium ergibt sich aus der Differenz der beiden Resorptionsraten:

$$\Delta = \% \text{ Abnahme der Ca-Resorption} = \\ = \% \text{ Resorption Ca} - \% \text{ Resorption Ca} + \text{Sr}$$

2.6.2. Abgebundene Schlinge der Ratte in vivo

$$1. \text{ Ca-Resorption} = \\ = \text{Vol.}_o \times \text{Ca}_o \text{ (mval/l)} - \text{Vol.}_t \times \text{Ca}_o \left(\frac{{}^{45}\text{Ca}_t}{{}^{45}\text{Ca}_o} \right)$$

$$2. \% \text{ Ca-Resorption} = \frac{100 \times \text{Ca-Resorption}}{\text{Ca}_o}$$

o = Versuchsanfang

t = Versuchsende

$$\text{Vol.}_o = 2 \text{ ml}$$

$$\text{Vol.}_t = \Delta \text{ Gewicht}$$

2.7. ERGEBNISSE

2.7.1. Sondenversuch beim Menschen

In der ersten Versuchsreihe mit der Strontium-Konzentration von 20 mval/l konnte keine eindeutige Abnahme der Calcium-Resorption festgestellt werden. In fünf Fällen erfolgte eine Abnahme, in zwei Fällen gab es keinen Unterschied, und in vier Fällen ergab sich sogar eine Zunahme der Calcium-Resorption bei Anwesenheit von Strontium.

Tab. 2

Lösungen: a) 2,5 mval/l Ca
 b) 2,5 mval/l Ca + 20 mval/l Sr } + PÄG + ^{45}Ca

Person	% Resorption Ca	Δ	% Resorption ^{45}Ca	Δ
1. J.L.	a) 53,7 b) 23,0	30,7	a) 80,5 b) 53,3	27,2
2. A.M.	a) 8,5 b) 11,3	-2,8	a) 45,5 b) 22,6	22,9
3. J.S.	a) 3,2 b) 8,5	-5,3	a) 34,8 b) 21,0	13,8
4. T.U.	a) 11,7 b) 7,0	4,7	a) 21,4 b) 9,3	12,1
5. J.D.	a) 7,8 b) 8,9	-1,1	a) 10,6 b) 6,4	4,2
6. J.V.	a) 48,8 b) 39,4	9,4	a) 57,1 b) 56,0	1,1
7. G.B.	a) 6,3 b) 4,6	1,7	a) 13,4 b) 14,7	-1,3
8. L.R.	a) 14,2 b) 14,5	9,7	a) 46,5 b) 49,5	-3,0
9. F.L.	a) -33,6 b) 0,8	34,4	a) 50,2 b) 54,8	-4,6
10. I.B.	a) 17,3 b) 19,5	-2,2	a) 29,6 b) 35,0	-5,4
11. O.K.	a) -6,0 b) -13,6	-7,6	a) 33,4 b) 41,6	-8,2

In der zweiten Versuchsreihe war die Strontium-Konzentration auf 40 mval/l erhöht, und hier zeigte sich der hemmende Effekt des Strontiums deutlich: in sieben Fällen erfolgte eine beachtliche Abnahme der Calcium-Resorption, zweimal konnte kein Unterschied erzielt werden, und nur einmal ergab sich eine Zunahme.

Tab. 3

Lösungen: a) 2,5 mval/l Ca
b) 2,5 mval/l Ca + 40 mval/l Sr } + PÄG + ^{45}Ca

Person	% Resorption Ca	Δ	% Resorption ^{45}Ca	Δ
1. A.W.	a) -26,0 b) 2,3	28,3	a) 56,8 b) 22,0	34,8
2. R.H.	a) 18,9 b) 4,8	14,1	a) 59,7 b) 26,1	33,6
3. J.H.	a) ---- b) 58,1	----	a) 34,6 b) 6,0	28,6
4. W.Z.	a) 34,0 b) 24,1	9,9	a) 62,1 b) 35,5	26,6
5. L.K.	a) -1,6 b) 7,0	8,6	a) 44,0 b) 24,2	19,8
6. H.B.	a) 33,9 b) 21,5	12,4	a) 44,2 b) 30,3	13,9
7. A.L.	a) 26,0 b) 31,7	-5,7	a) 55,4 b) 46,2	9,2
8. K.M.	a) 23,3 b) 25,6	-2,3	a) 34,7 b) 34,0	0,7
9. E.S.	a) 0,4 b) 22,0	-21,6	a) 53,4 b) 53,3	0,1
10. W.U.	a) 46,0 b) 47,1	-1,1	a) 56,6 b) 71,9	-15,3

Der Mittelwert der Abnahme der ^{45}Ca -Resorption betrug 15,2 % bei n= 10. Der beobachtete Mittelwertsunterschied für ^{45}Ca war statistisch auffällig (Wilcoxon test für Paardifferenzen, $p \ll 0,05$) (6).

2.7.2. Abgebundene Schlinge der Ratte in vivo

Die Calcium-Resorption im Dünndarm der Ratte erwies sich als gleich groß bei den Konzentrationen 2 und 2,5 mval/l Ca. Bei der gleichzeitigen Zufuhr von Strontium zeigte sich eine deutliche Abnahme der Calcium-Resorption, und zwar um so deutlicher, je höher die Konzentration von Strontium war. Eine Überprüfung der in Tab. 4 dargestellten Ergebnisse mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Tests (20) ergab einen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Gruppenmittelwerten ($p < 0,01$).

Tab. 4

% Ca-Resorption bei der abge bundenen Schlinge der Ratte in vivo:

Konz. der Testlösung:	2 mval/l Ca	2,5 mval/l Ca	2 mval/l Ca + Sr 20 mval/l	2,5 mval/l Ca + Sr 40 mval/l	2 mval/l Ca + Sr 100 mval/l
Versuchsnr. 1.	69,5	65,8	59,3	39,4	48,8
2.	80,8	74,2	64,3	40,8	33,0
3.	72,5	82,2	77,0	53,6	43,5
4.	73,3	61,4	61,5	52,8	51,0
5.	68,5	----	64,5	51,0	39,5
$\bar{x}$	72,9	70,9	65,3	47,5	43,2
s	2,96	6,5	4,71	6,45	7,5
$s_{\bar{x}}$	1,324	3,25	2,106	2,885	3,354

$\bar{x}$ = Mittelwert

s = Standardabweichung des Einzelwertes

$s_{\bar{x}}$ = Standardabweichung des Mittelwertes

3. DISKUSSION

Es herrscht heute allgemein die Auffassung vor, daß bei dem Durchtritt von Calcium vom Darmlumen durch die Darmepithelzelle ins Blut energieverbrauchende Prozesse (so genannter aktiver Transport) mitbeteiligt sind. Bereits 1959 konnten Schachter und Rosen am "everted sac" der Ratte *in vitro* nachweisen, daß der Calcium-Transport aus dem Darmlumen zum Blut gegen einen elektrochemischen Gradienten erfolgte (22), ein Befund, der später durch mehrere Autoren auch für andere Spezies sowohl *in vitro*- wie *in vivo*-Untersuchungen bestätigt wurde (5,9,12,14,17,25). Die Existenz dieses aktiven Transportes wird jedoch von einigen Autoren bezweifelt, so z.B. von Helbock et al., die in einer Versuchsanordnung mit Dünndarmgewebe in einer Kurzschlußkammer des Ussing-Zeran-Typs nachweisen konnten, daß die Aufnahme von Calcium von der Mucosa zur Serosa und umgekehrt in einem phosphatfreien Milieu erfolgte (13). Dieser Befund spricht für einen nicht energieverbrauchenden Resorptionsmechanismus im Sinne einer passiven Diffusion.

Der angenommene aktive Transport scheint nur für niedrige Calcium-Konzentrationen zu gelten. Calcium-Resorptionskurven, die mit steigenden intraluminalen Calcium-Konzentrationen im Rattendünndarm (bis 128 mval/l) (9), im Hühnerduodenum (bis 280 mval/l) (25) und im menschlichen Dünndarm (bis 80 mval/l) (7) gewonnen wurden, zeigten nach anfänglichem steilen Anstieg der Resorptionsrate einen schwächeren, aber weiteren linearen Anstieg. Dies legt die Annahme nahe, daß bei der Calcium-Resorption im Dünndarm zwei Resorptions-Mechanismen wirksam sind, eine aktive Komponente bei niedrigen Calcium-Konzentrationen und eine passive bei höheren. Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen wurde allerdings von Cramer und Dueck 1962 eine Sättigungskinetik im Hündendünndarm bei 24 mval/l Calcium beschrieben (5).

Um einen weiteren Beitrag zur Klärung des noch immer widersprüchlichen Transportmechanismus für Calcium zu erbringen, wurde in der vorliegenden Arbeit die Frage nach der kompetitiven Hemmung der Calcium-Resorption durch Strontium untersucht.

Die Hypothese vom aktiven Transport ist an die Vorstellung geknüpft, daß bei der Durchschleusung einer Substanz durch eine Membran eine Trägersubstanz (carrier) notwendig ist, durch die der Transportschritt unter Verbrauch von metabolischer Energie gewährleistet wird (27). Der carrier kann nun durch eine dem zu befördernden Substrat strukturähnliche Substanz besetzt werden und damit für den eigentlichen Transportschritt

ausfallen, man spricht dann von einer kompetitiven Hemmung. Die Konkurrenz beider Substanzen um den gemeinsamen carrier unterliegt dem Massenwirkungsgesetz, das Substrat kann völlig verdrängt werden, wenn genügend Hemmstoff vorhanden ist (16).

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob Strontium den Calcium-Transport hemmen konnte. Strontium gehört zu den Erdalkalimetallen, es steht wie das Calcium in der Gruppe IIa des Periodischen Systems der Elemente. Beide Metalle zeigen viele Ähnlichkeiten in ihrem biologischen Verhalten; der Metabolismus von Strontium unterliegt den gleichen Regulationsmechanismen wie das Calcium, das Verhältnis der beiden Stoffe zueinander ist in vielen Körperflüssigkeiten und Geweben konstant. Der Calcium-Spiegel kontrolliert die Homöostase von Strontium (3). Bei der nachgewiesenen Hemmung der Calcium-Resorption durch den Strontium-Zusatz liegt daher nahe, daß das Strontium den gleichen Transportmechanismus bei der intestinalen Resorption in Anspruch nimmt wie das Calcium.

Beim Menschen führte der Zusatz von 20 mval/l Strontium zu den Calcium-Testlösungen noch zu keiner nachweisbaren Beeinflussung der Calcium-Resorption, während im Tierversuch bei dieser Konzentration bereits eine statistisch auffällige Resorptionshemmung vorlag (8). Bei einer Strontium-Konzentration von 40 mval/l wurde jedoch auch bei dem Menschen die Calcium-Resorption signifikant gehemmt. Einschränkend ist bei den vorliegenden Ergebnissen zu sagen, daß bei den Untersuchungen lediglich aus dem Schwund des Calciums aus dem Darmlumen auf seine Resorption geschlossen wurde. Eine eventuelle Präzipitation oder Akkumulation in den verschiedenen Schleimhautschichten konnte bei dieser Form der Untersuchung nicht berücksichtigt werden.

Über eine andere Möglichkeit des Einflusses von Strontium auf die Calcium-Resorption wurde 1970 von Wasserman und Corradino berichtet (4). In einem Tierversuch mit Hühnerküken konnte gezeigt werden, daß der Gehalt an dem von Wasserman und Taylor nachgewiesenen (24), sogenannten Calciumbindenden Protein in der Darmschleimhaut durch Zugabe von Strontium erheblich vermindert wurde. Die Konzentration des Calciumbindenden Proteins in der Darmschleimhaut war unter diesen Bedingungen so gering, wie sie sonst nur bei rachitischen Tieren beobachtet werden konnte. Es ist jedoch unwahrscheinlich, daß die in unseren Versuchen beobachtete Hemmung der Calcium-Resorption auf diesen Mechanismus zurückzuführen ist, da die Zeit für die Bildung des Calciumbindenden Proteins im Zellkern der Mucosazelle nach Berechnungen 19 - 20 Stunden beträgt (11), und somit für einen akuten Versuch wie den unsrigen (Dauer 1 Stunde) viel zu kurz war.

Untersuchungen über die Resorptionskinetik beim Menschen sind naturgemäß schwierig durchzuführen. Bisher konnte lediglich ein Kriterium für einen aktiven Transport bei der Calcium-Resorption am Menschen bestätigt werden, nämlich die Aufnahme von Calcium entgegen einem Konzentrationsgefälle vom Darmlumen zum Blut. Daß die Calcium-Resorption durch die Richtung des Nettowasserstromes nicht beeinflußt wurde, daß ein "solvent drag" also offensichtlich keine Rolle spielte, ist ein weiterer Befund, der mit der Hypothese eines aktiven Calcium-Transports gut vereinbar ist, ohne sie jedoch zu beweisen.

Durch die Ergebnisse dieser Arbeit wurde jetzt eine weitere Stütze für die Vorstellung erbracht, daß Calcium auch beim Menschen in niederen intraluminalen Konzentrationen aktiv transportiert wird.

4. ZUSAMMENFASSUNG

Im Rahmen der Untersuchungen über die Transportvorgänge bei der Calcium-Resorption im Dünndarm wurde ein Teilaspekt des aktiven Transports, die kompetitive Hemmung, untersucht.

Der erste Teil der Untersuchung wurde an 21 Versuchspersonen mit Hilfe einer Spezialsonde für intestinale Resorptionsuntersuchungen vorgenommen.

Die Tierversuche wurden nach der Methode der abgebundenen Schlinge in vivo ausgeführt. Als Versuchstiere dienten 25 Ratten.

Die Versuchslösungen wiesen eine niedrige Calcium-Konzentration von 2 oder 2,5 mval/l auf. Die Konzentration der Strontium-Zusätze betrug je nach Versuchsreihe 20, 40 oder 100 mval/l.

Die Versuche ergaben, daß die Resorption von Calcium herabgesetzt wird, wenn Strontium der Lösung beigegeben wird. Die Hemmung der Calcium-Aufnahme war beim Menschen bei der höheren Strontium-Konzentration von 40 mval/l statistisch signifikant. Bei der Ratte konnte schon in der niedrigen Strontium-Konzentration von 20 mval/l eine Abnahme der Calcium-Resorption festgestellt werden.

Das Ergebnis der Untersuchungen ist vereinbar mit der Vorstellung einer kompetitiven Hemmung der Calcium-Resorption durch Strontium und unterstützt jene Auffassung, welche die Calcium-Resorption im Dünndarm als aktiven Transport interpretiert.

LITERATURVERZEICHNIS

1. BERSIN, T.: Biochemie der Mineral- und Spurenelemente.
Acad. Verlagsges. Frankfurt 1963, S. 297
2. BLUNT, J.W., Y. TANAKA und H.F. DeLUCA:
The biological activity of 25-hydroxycholecalciferol, a metabolite of vitamin D.
Proc. Nat. Acad. Scr. 61, 1503-1506 (1968)
3. COMAR, C.L.: Some principles of strontium metabolism:
Implications, applications, limitations.
In: LENIHAN, J.M.A., J.F. LUITIT und J.H. MARTIN (Ed.), Strontium metabolism.
Acad. Press, London, New York 1967, S. 17-31
4. CORRADINO, R.A. und R.H. WASSERMAN:
Strontium inhibition of vitamin D₃-induced calcium-binding protein (CaBP) and calcium absorption in chick intestine.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 133, 960-963 (1970)
5. CRAMER, C.F. und J. DUECK:
In vivo transport of calcium from healed Thiry-Vella fistulas in dogs.
Am. J. Physiol. 202, 161-164 (1962)
6. Documenta GEIGY:
Wissenschaftliche Tabellen,
7. Aufl., Basel 1968
7. EWE, K.: Resorption und Sekretion von Calcium im menschlichen Jejunum.
Klin. Wochenschr. 46, 661-666 (1968)
8. EWE, K.: Intestinale Calcium-Resorption und ihre Störungen bei Osteoporose, M.Cushing und Hypoparathyreoidismus. Klinische und tierexperimentelle Untersuchungen.
Habil.schr., Mainz 1969
9. EWE, K.: Calcium transport in rat jejunum in vitro and in vivo.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharm. 1972 (in Druck)
10. GEIGY, J.R. (Hrsg.): Der Phosphor-Kalzium-Stoffwechsel.
Acta clinica Nr. 2, Basel 1963

11. HARMEYER, J. und H.F. DeLUCA:
Calcium-binding protein and calcium absorption
after vitamin D administration.
Arch. of Biochem. and Biophys. 133, 247-254 (1969)
12. HARRISON, H.E. und H.C. HARRISON:
Theories of vitamin D action.
In: R.H. WASSERMAN (Ed.), The transfer of calcium
and strontium across biological membranes.
Acad. Press, New York-London 1963, S.229-251
13. HELBOCK, H.J., J.G. FORTE und P. SALTMAN:
The mechanism of calcium transport by the rat
intestine.
Biochem. Biophys. Acta 126, 81-93 (1966)
14. HOLDSWORTH, E.S.:
Vitamin D and calcium absorption in the chick.
Biochem. J. 96, 475-483 (1965)
15. HYDÉN, S.:
A turbidimetric method for the determination of
higher polyethylene glycols in biologic materials.
Ann. Roy. Agricul. Coll. Swed. 22, 139-145 (1956)
16. KARLSON, P.:
Kurzes Lehrbuch der Biochemie.
5. Aufl., Stuttgart 1966, S. 71
17. KRAWITT, E.L. und H.P. SCHEDL:
In vivo calcium transport by rat small intestine.
Am. J. Physiol. 214, 232-236 (1968)
18. LAWSON, D.E.M., D.R. FRASER, E. KODICEK, H.R. MORRIS und
D.H. WILLIAMS:
Identification of 1,25-dihydroxycholecalciferol, a new
kidney hormone controlling calcium metabolism.
Nature 230, 228-230 (1971)
19. NORDIN, B.E.C.:
Osteomalacia, osteoporosis and calcium deficiency.
Clin. Orthopaed. 17, 235-237 (1960)
20. PFANZAGL, J.:
Allgemeine Methodenlehre der Statistik II.
Sammlung Göschen, Band 747/747a, Berlin 1966
21. SCHACHTER, D., E.D. DOWDLE und H. SCHENKER:
Active transport of calcium by the small intestine
of the rat.
Am. J. Physiol. 198, 263-268 (1960)

22. SCHACHTER, D. und S.M. ROSEN:
Active transport of Ca^{45} by the small intestine
and its dependence on vitamin D.
Am. J. Physiol. 196, 357-362 (1959)
23. TAYLOR, A.N. und R.H. WASSERMAN:
Correlations between the vitamin D-induced
calcium-binding protein and the intestinal ab-
sorption of calcium.
Fed. Proc. 28, 1834-1838 (1969)
24. WASSERMAN, R.H. (Ed.):
The transfer of calcium and strontium across
biological membranes.
Acad. Press, New York - London 1963
25. WASSERMAN, R.H. und F.A. KALLFELZ:
Vitamin D_3 and unidirectional calcium fluxes
across the rachitic chick duodenum.
Am. J. Physiol. 203, 221-224 (1962)
26. WASSERMAN, R.H. und A.N. TAYLOR:
Vitamin D_3 -induced calcium-binding protein in
chick intestinal mucosa.
Science 152, 791-793 (1966)
27. WILBRANDT, W. und T. ROSENBERG:
The concept of carrier transport and its corollaries
in pharmacology.
Pharmacol. Rev. 13, 109-183 (1961)

LEBENS LAUF

Am 23. Juni 1944 wurde ich, Kerstin Ingegerd Heucher, als drittes Kind der Eheleute Osborn und Ingrid Bernas, geb. Kilner, in Göteborg/Schweden geboren.

Nach Besuch der Volksschule in den Jahren 1951 bis 1955, der Mädchenschule - Majornas kommunala flickskola - in den Jahren 1955 bis 1960 und des Gymnasiums - Högre allmänna läroverket i Majorna - von 1960 bis 1964, legte ich am 25. April 1964 die Reifeprüfung im altsprachlichen Zweig ab.

Im Januar 1965 bestand ich die Ergänzungsprüfung zum Abitur in Mathematik, nachdem ich im Herbstsemester 1964 das Abendgymnasium besucht hatte.

Im Sommersemester 1965 begann ich das Studium der Medizin an der Universität Freiburg i.Br., wo ich im Sommersemester 1966 das Vorphysikum und im Sommersemester 1968 das Physikum bestand.

Zum Wintersemester 1969/70 wechselte ich an die Universität Mainz über, an welcher ich am 17. Dezember 1971 das Staatsexamen ablegte.

Von Anfang März bis Ende Juni 1972 arbeitete ich als Medizinalassistentin in der Inneren Abteilung des Stadtkrankenhauses Worms.

Zur Zeit bin ich in der Universitäts-Kinderklinik Mainz, ebenfalls als Medizinalassistentin, angestellt.

Seit dem 28. Juni 1968 bin ich mit Edgar Heucher verheiratet. Mein Ehemann ist von Beruf Studienrat.

